

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.09.016

· 综述 ·

lncRNA XIST 介导的 ceRNA 调控网络在恶性肿瘤中作用的研究进展

Research progress on the role of lncRNA XIST mediated ceRNA regulatory network in various malignant tumors

邢益桓^a综述;付斌^a,夏鹰^b审阅(中南大学湘雅医学院附属海口医院,a.急诊科;b.神经外科,海南 海口 570208)

[摘要] lncRNA XIST 是在哺乳动物中发现最早的 lncRNAs 之一,尤其是在 X 染色体失活相关疾病中起着重要作用,在胃癌、肝细胞癌、结直肠癌、胰腺癌、膀胱癌、骨肉瘤、鼻咽癌、食管鳞状细胞癌等非生殖系统相关恶性肿瘤中,其作为癌基因通过介导 ceRNA 调控网络,促进肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭和耐药等生物学行为。本文就 lncRNA XIST 的分子生物学属性及介导的 ceRNA 调控网络在多种恶性肿瘤中作用的研究进展作一综述,以为后续的肿瘤防治研究提供新的方向。

[关键词] lncRNA; XIST; 胃癌; 肝细胞癌; 结直肠癌; 胰腺癌; 膀胱癌; 骨肉瘤; 鼻咽癌; 食管鳞状细胞癌

[中图分类号] R457.1 R734.2 **[文献标识]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)09-1062-06

长链非编码 RNA(long noncoding RNA, lncRNA)与传统的生物标志物相比,其具有更高的诊断和预后价值,这不仅是由于它在多种组织和疾病中呈特异性表达,还因为他们具有高度稳定的理化特性^[1]。lncRNA XIST 的高表达与患者预后不良及肿瘤转移密切相关^[2]并可以与微小 RNA(microRNAs, miRNAs)竞争,影响靶基因的稳定和翻译,从而在转录水平上调控基因表达,参与肿瘤细胞增殖、凋亡、侵袭和迁移等生物学过程。本文就 lncRNA XIST 的分子生物学属性及介导的竞争性内源性 RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)调控网络在多种恶性肿瘤中的作用进行归纳、总结,以利于全面了解 lncRNA XIST 调控网络及其与肿瘤发生、发展的作用机制,为肿瘤的诊断、预防和治疗提供新的视角。

1 lncRNA XIST 概述

lncRNA XIST 作为染色体 Xq13.2 的转录产物,位于 X 染色体无活性中心区域,能够影响 X 染色体相关基因的激活^[3]。雌性哺乳动物拥有一对 X 染色体,为了抑制一对 X 染色体同时激活而导致剂量效应,其中 1 条 X 染色体被 XIST 沉默。XIST 的敲除可以直接导致 X 染色体沉默失败,而将其转移到其他染色体也可以导致该染色体沉默。这些证据揭示了尽管 XIST 不能编码蛋白,但依然可以在 RNA 层面发挥功能调节基因表达。

lncRNA 参与多种生物学过程中发挥重要作用但其调控机制极其复杂,包括基因印迹、染色质重塑、细胞周期调控、选择性剪切、mRNA 降解和翻译调控等多种途径和分子机制来调控下游靶基因的表达^[4]。其中 ceRNA 是非编码 RNA 调控中最重要的方式。

ceRNA 是指各类型的 RNA 分子,包括 lncRNA、mRNA、假基因转录物、环状 RNA 等,他们仅需相同的 miRNA 应答元件(miRNA response elements, MRE)即位于 mRNA 上的 miRNA 结合的部分互补序列,就能竞争性结合相同的 miRNA 调控其下游的靶基因,进一步影响肿瘤细胞的增殖、生长、分化和凋亡等一系列生物学行为^[5],这些 RNA 分子互称为 ceRNA。事实上,这并不是简单的“一对一”直线关系,而是“多对多”纵横交错的 ceRNA 网络通路关系,但 ceRNA 活性和平衡的决定因素尚不完全清楚。现有证据^[6-7]表明,可能的因素包括 ceRNA 成分(ceRNA、miRNA、argonaute argonaute protein shared 和 MREs)的丰度和亚细胞位置、ceRNA 亲和力,以及 RNA 编辑和与 RNA 结合蛋白的相互作用等所决定的。

2 XIST 作为 ceRNA 调控恶性肿瘤

目前有关 lncRNA XIST 的研究主要集中在胃癌、肝细胞癌、结直肠癌、胰腺癌、膀胱癌、骨肉瘤、鼻咽癌、食管鳞状细胞癌。如表 1 所示, lncRNA XIST 在各种肿瘤组织和细胞系中表达上调,而且与上述肿瘤大小、临床分期、淋巴结转移呈正相关,与总生存率成负相关。机制研究表明, lncRNA XIST 介导的 ceRNA 调控网络参与上述恶性肿瘤病理生理过程

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No.81760234)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No.81760234)

[作者简介] 邢益桓(1970-),男,学士,主治医师,主要从事呼吸系统疾病、脑卒中方面的基础与临床研究,E-mail:xingyuhuan208@126.com

[通信作者] 付斌(FU Bin, corresponding author),硕士,主任医师,主要从事呼吸系统疾病、脑卒中方面的基础与临床研究,E-mail:fu-bin208@163.com

程,促进肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭、耐药等恶性生物学行为。ceRNA 的调控作用日益凸显,深入挖掘

ceRNA 调控网络在各系统中的作用,为肿瘤的精准诊断与治疗提供一定的理论基础。

表1 lncRNA XIST 介导 ceRNA 调控网络作用于多种恶性肿瘤

癌类	XIST 表达	ceRNA 竞争对象	靶基因	对肿瘤的影响	临床病理特征
胃癌	高表达	miR-337-3p	HOXC8	增殖、侵袭和 EMT ^[10]	肿瘤大小、淋巴结浸润、远处转移及 TNM 分期、与总生存期呈负相关 ^[9]
		miR-185	TGF- β 1	增殖 ^[11]	
		miR-497	MACC1	增殖和侵袭 ^[12]	
肝癌	高表达	miR-194-5p	MAPK1	增殖、迁移和侵袭 ^[13]	肿瘤大小和肿瘤数目,血管侵犯、TNM 分期 Edmondson 分级 ^[13,15]
		miR-139-5p	PDK1	增殖 ^[14]	
		miR-194-5p	PDCD4	增殖和迁移 ^[15]	
结直肠癌	高表达	miR-137	EZH2	迁移和侵袭 ^[19]	肿瘤大小、淋巴结转移、远处转移以及临床分期呈正相关,与无进展生存期和总生存期呈负相关 ^[18]
		miR-486-5p	NRP-2	增殖和 EMT ^[20]	
		miR-132-3p	MAPK1	增殖 ^[21]	
		miR-200b-3p	ZEB1	EMT 和肿瘤干细胞 ^[22]	
胰腺癌	高表达	miR-124	SGK1	凋亡和耐药 ^[23]	肿瘤体积、周围组织浸润、淋巴结微转移、与总生存期呈负相关 ^[24]
		miR-133a	EGFR	增殖 ^[24]	
		miR-141-3p	TGF- β 2	增殖、迁移和侵袭 ^[25]	
		miR-429	ZEB1	细胞迁移、侵袭和上皮间质转化 ^[25]	
膀胱癌	高表达	miR-34a-5p	BxPC-3、PANC-1、YAP	增殖、侵袭和凋亡 ^[28]	肿瘤体积大小、TNM 分期 ^[29]
		miR-200c	—	干细胞特性 ^[32]	
		miR-124	AR	生长、侵袭和迁移 ^[33]	
骨肉瘤	高表达	miR-137	MMP2、MMP9	增殖和侵袭 ^[35]	淋巴转移、肿瘤体积、TNM 分期和远处转移呈正相关 ^[34]
		miR-195-5p	YAP	增殖和侵袭 ^[37]	
		miR-21-5p	PDCD4	增殖和迁移 ^[38]	
鼻咽癌	高表达	miR-34a-5p	E2F3	增殖 ^[39]	与总生存期呈负相关、预后不良的独立危险因素 ^[39]
		miR-491-5p	—	增殖、侵袭和凋亡 ^[40]	
		—	PDCD4、Fas-L	凋亡和耐药 ^[41]	
口腔鳞癌	高表达	miR-101	EZH2	增殖、迁移和侵袭 ^[42]	
		miR-34a-5p	SIRT6	增殖及转移 ^[43]	

2.1 胃癌

胃癌(gastric carcinoma, GC)是常见的消化系统肿瘤,发病率高,在全球恶性肿瘤中发病率排第4位,而在我国居第二位,其病死率高,主要原因在于缺乏有效的早期检测手段。近年来,越来越多的长链非编码 RNA 在 GC 中表达异常增高,在 GC 形成及进展过程中扮演关键的角色。LU 等^[8]采用定量逆转录-聚合酶链反应技术,并利用受体工作特性曲线分析发现,在早期 GC 患者的血浆及组织中 Lncrna XIST 的表达高于正常组织或邻近正常组织, XIST 的高表达预示着 GC 患者的不良结局,提示 XIST 可能作为早期 GC 潜在的诊断性标记物。CHEN 等^[9]亦在研究中发现, lncRNA XIST 在 GC 组织和细胞系中均显著上调,而且其过表达与患者肿瘤大小、淋巴结浸润、远

处转移及 TNM 分期有明显正相关性。lncRNA XIST 表达上调意味着 GC 侵袭性肿瘤表型及更差的生存率。其具体机制目前主要集中在转录后调控;体内外研究均表明, XIST 通过竞争性抑制 miR-337-3p^[10]、miR-185^[11]、miR-497^[12]从而解除了相应的 miRNA 对 HOXC8、TGF- β 1、MACC1 等靶基因表达的抑制作用,促进细胞增殖、迁移和侵袭,发挥抑癌作用,介导 GC 的发生与发展。

2.2 肝细胞癌

越来越多的证据表明, XIST 在多种癌症的调控中发挥重要作用。KONG 等^[13]研究显示 XIST 在肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)组织中显著上调,并与 HCC 肿瘤大小和血管侵犯相关。功能及机制研究表明 XIST 可以靶向 miR-194-5p,从而解除

miR-194-5p对靶基因MAPK1的表达,促进HCC细胞的增殖、迁移和侵袭。MO等^[14]发现XIST在HCC组织和细胞系中表达明显增加,XIST通过miR-139-5p/PDK1轴促进细胞周期从G1期向S期进展,保护细胞凋亡,促进HCC癌细胞生长。lncRNA XIST还可作为miR-497-5p海绵,而程序性细胞死亡蛋白4(recombinant human programmed cell death protein 4, PDCD4)又是miR-497-5p的靶点,XIST/miR-497-5p/PDCD4轴参与了HCC的发展,抑制HCC的增殖和迁移^[15]。MA等^[16]还招募了包括健康志愿者、慢性乙型肝炎、肝硬化和HCC患者共206名女性,从外泌体的角度剖析XIST和肝癌、肝硬化的关系,结果发现,单核细胞和粒细胞上XIST的表达可能是诊断和预测女性HCC的生物标志物。

2.3 结直肠癌

世界流行病学研究发现非洲裔美国人的结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发生率较高,且病死率高于其他人群。利用全基因组测序技术发现,非洲裔美国人的11号、17号和X号染色体畸变较白人更多,而lncRNA XIST是X染色体在转录过程中的产物,提示XIST可能在结直肠癌的发生及预后中发挥着重要的作用^[17]。ZHANG等^[18]通过检测196例临床直肠癌标本和直肠癌细胞系中XIST的表达,并结合临床病理特征分析发现,lncRNA XIST在CRC细胞系和组织中表达上调,且XIST高表达不仅仅与大肠癌的肿瘤大小、淋巴结转移(TNM)、远处转移以及临床分期相关,而且预示着CRC患者较短的无进展生存期和总生存期。XIST高表达被证实为预后不良的独立危险因素。相关荧光素酶结合实验表明,lncRNA XIST可能通过调控miR-137/EZH2轴实现CRC的肿瘤迁移和侵袭^[19]。lncRNA XIST/miR-486-5p/NRP-2轴促进CRC细胞的生存能力和上皮间质转化,从而促进CRC细胞的增殖、凋亡抑制^[20]。XIST/miR-132-3p/MAPK1轴通过影响细胞周期促进CRC细胞增殖^[21]。lncRNA XIST/miR-200b-3p/ZEB1轴促进CRC细胞上皮间质转化(EMT)和CRC干细胞的形成来调控CRC的生长和转移^[22]。更甚者,在耐药的CRC组织和细胞中XIST表达均上调,miR-124表达下调,沉默XIST能抑制miR-124对SGK1的负调控,降低多柔比星的IC₅₀值,减少P-gp和GST- π 水平并增强细胞凋亡,增强多柔比星药物敏感性,这为研究CRC患者耐药治疗策略提供了新的思路^[23]。

2.4 胰腺癌

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是一种恶性程度极高的肿瘤,伴有高转移,预后极差,已成为世界性的难题。胰腺癌的发生发展是一个多基因相互作用

的过程。WEI等^[24]研究发现,lncRNA-XIST在PC组织和细胞系中表达上调,而XIST在PC组织中的高表达与肿瘤体积、周围组织浸润、淋巴结微转移等呈正相关,与总生存期呈负相关;荧光素酶报告基因检测显示,miR-133a通过直接靶向与EGFR的XIST和3'UTR结合,XIST/miR-133a/EGFR轴调控PC细胞的增殖。SUN等^[25]研究亦表明,XIST在PC组织和细胞中的表达上调,沉默XIST则抑制PC细胞的增殖、迁移和侵袭,从正、反两方面论证了XIST的生物学功能,而这一生物学功能是通过解除MiR-141-3p对TGF- β 2的负调控实现的。SHEN等^[26]在研究发现XIST表达经常被上调,而miR-429通常在PC组织中下调,尤其是在转移性PC组织中的表达下调,XIST/miR-429/ZEB1是PC细胞迁移、侵袭和上皮间质转化的关键轴。SUN等^[27]将XIST/miR-34a-5p转染的BxPC-3和PANC-1细胞皮下注射入裸鼠体内,发现XIST在体内促进了肿瘤的形成,而miR-34a-5p在体内则抑制肿瘤的形成,XIST/miR-34a-5p可能是治疗PC的潜在有效靶点。ZOU等^[28]发现,在临床标本和PC细胞系中XIST和YAP的上调和miR-34a的下调,荧光素酶报告基因实验证实miR-34a直接靶向XIST,提示XIST可能通过海绵miR-34a调节YAP的表达,从而调控PC细胞的增殖、侵袭和凋亡。

2.5 膀胱癌

膀胱癌(bladder cancer, BC)是最常见的泌尿系统恶性肿瘤之一。长链非编码RNA XIST参与细胞内RNA调控网络,在BC中发挥重要作用。SU等^[29]回顾性分析发现,XIST高表达与肿瘤体积大小($OR=2.473$, 95%置信区间:1.159~5.276, $P=0.019$)和TNM分期有关($OR=0.400$, 95%置信区间:0.184~0.868, $P=0.020$)。HU等^[30]研究表明XIST与BC患者预后不良相关,XIST能激活 β -catenin Wnt信号通路,促进癌细胞的增殖。lncRNA XIST可能作为一种预后生物标志物和BC的潜在治疗靶点。HU等^[31]研究表明,lncRNA XIST可直接与TET1结合下调p53参与BC调节细胞迁移、增殖和凋亡的作用,扮演着癌基因的角色。lncRNA XIST也可以作为miR-200c的抑制剂,调控BC细胞的干细胞特性和致癌性^[32]。雄激素受体(androgen receptor, AR)被证实参与膀胱癌的进展,但其机制不明。XIONG等^[33]在BC肿瘤标本和细胞系中检测到XIST和AR的表达。利用生物信息学分析和荧光素酶测定发现XIST、AR和miR-124之间存在相互作用关系,XIST是一种致癌的lncRNA,通过miR-124依赖性AR调控促进BC的生长、侵袭和迁移。

2.6 骨肉瘤

骨肉瘤(osteosarcoma,OS)是最常见的原发性骨恶性肿瘤之一,DENG等^[34]对1,869名癌症患者的25项研究数据进行荟萃分析,评估lncRNA-XIST在预测癌症患者的临床病理参数方面的价值,通过计算联合优势比和95%置信区间,结果表明,lncRNA-XIST的高表达水平与淋巴转移、肿瘤体积增大、癌症晚期和远处转移具有显著的相关性,然而lncRNA-XIST表达水平与性别无关。提示lncRNA XIST在OS中起致癌基因的作用,可能成为治疗OS的新的治疗靶点,但潜在的机制仍不明。LI等^[35]利用生物信息学分析并结合荧光素酶实验研究发现,XIST可以直接靶向miR-137,促进Saos-2和U2OS细胞中基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase 2, MMP2)和基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)蛋白水平的表达,促进OS细胞的增殖和侵袭。GAO等^[36]利用小干扰RNA(siRNA)进一步探讨了XIST与p53上调凋亡调节剂(p53 upregulated modulator of apoptosis, PUMA)和核因子- κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)通路之间的关系。结果表明,沉默XIST就能激活NF- κ B/PUMA通路,从而抑制了U2OS细胞的生长,并诱导细胞凋亡和减少异种移植瘤的生长。YANG等^[37]研究结果显示,XIST作为一种竞争性的内源性RNA,通过抑制miR-195-5p从而调控YAP的表达,促进OS癌细胞的增殖和侵袭。ZHANG等^[38]研究发现,XIST通过竞争性结合miR-21-5p和上调OS中的PDCD4来抑制细胞增殖和细胞迁移,从而导致OS的进展,研究结果表明,XIST可能是OS潜在的生物标志物或治疗靶点。

2.7 鼻咽癌

lncRNA XIST已被证实为多种人类恶性肿瘤的致癌基因,其失调与肿瘤的发生、发展和进展密切相关。SONG等^[39]发现XIST在鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma,NPC)组织中表达上调,而XIST的高表达明显缩短了患者的生存时间,多因素分析显示XIST是NPC预后的独立危险因素;机制研究显示,XIST通过作为miR-34a-5p的竞争“海绵”而上调miR-34a-5p靶向基因E2F3的表达而发挥原癌基因的功能。CHENG等^[40]发现,XIST表达在NPC组织和细胞系中显著上调,而XIST的下调能抑制NPC细胞的增殖和侵袭,诱导细胞凋亡;进一步分析发现,XIST可能作为内源性miR-491-5p海绵调控miR-491-5p的靶基因。WANG等^[41]在NPC细胞顺铂耐药菌株HNE1/DDP细胞中XIST表达上调,沉默或过表达XIST,分别降低和增加了细胞对顺铂的抗药性,而这一结果是通过抑制和促进PDCD4和Fas-L表达而改变的。

2.8 食管鳞状细胞癌

XIST在食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma,ESCC)中的生物学作用机制尚不明确。WU等^[42]研究显示,XIST在ESCC组织和癌细胞系中的表达显著上调,而在相应的非癌组织和正常鳞状上皮细胞中表达下调。慢病毒介导XIST基因敲除抑制了ESCC细胞的增殖、迁移和侵袭,动物实验也验证肿瘤的生长受到抑制。XIST作为miR-101的竞争性内源性RNA调控了EZH2的表达,即XIST通过调控miR-101/EZH2轴在ESCC的恶性进展中发挥重要作用。陈曦等^[43]也通过细胞实验验证lncRNA XIST通过调控miR-34a-5p/SIRT6分子轴促进口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma,OSCC)细胞的增殖及转移,因此,lncRNA XIST及SIRT6有可能成为OSCC诊断及治疗的靶点;但其与临床病理资料的关系还有待大样本分析。

3 结 语

综上,上述这些研究仅仅是管中窥豹,lncRNA XIST与相关miRNA转录本及其各自的ceRNA网络在多种恶性肿瘤中均发挥着重要的作用。因此,有必要继续通过多层次深入研究ceRNAs的调控网络及其作用机制,有助于更全面了解XIST在肿瘤发生、发展中的作用和功能,为逆转肿瘤的发生、发展和肿瘤耐药提供新的思路。

[参 考 文 献]

- [1] CECH T R,STEITZ J A.The noncoding RNA revolution-trashing old rules to Forge new ones[J]. Cell,2014, 157(1):77-94. DOI:10.1016/j.cell.2014.03.008.
- [2] YIN S, DOU J Y, YANG G F,et al.Long non-coding RNA XIST expression as a prognostic factor in human cancers:A meta-analysis[J]. Int J Biol Markers, 2019, 34(4): 327-333. DOI: 10.1177/1724600819873010.
- [3] HEARD E. Recent advances in X-chromosome inactivation[J]. Curr Opin Cell Biol, 2004, 16(3): 247-255. DOI: 10.1016/j.ceb.2004.03.005.
- [4] WAPINSKI O,CHANG H Y.Long noncoding RNAs and human disease[J]. Trends Cell Biol, 2011, 21(6): 354-361. DOI: 10.1016/j.tcb.2011.04.001.
- [5] TAY Y,RINN J,PANDOLFI P P.The multilayered complexity of ceRNA crosstalk and competition[J/OL]. Nature, 2014, 505(7483): 344-352[2020-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4113481/>. DOI:10.1038/nature12986.
- [6] LOINGER A, SHEMA Y, SIMON I, et al. Competition between small RNAs: a quantitative view[J/OL]. Biophys J, 2012, 102(8): 1712-1721[2020-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3328701/>. DOI:10.1016/j.bpj.2012.01.058.
- [7] DENZLER R,AGARWAL V,STEFANO J,et al.Assessing the Cerna hypothesis with quantitative measurements of miRNA and target

- abundance[J/OL]. *Mol Cell*, 2014, 54(5): 766-776[2020-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4267251/>. DOI: 10.1016/j.molcel.2014.03.045.
- [8] LU Q, YU T, OU X L, et al. Potential lncRNA diagnostic biomarkers for early gastric cancer[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(6): 9545-9552. DOI:10.3892/mmr.2017.7770.
- [9] CHEN D L, JU H Q, LU Y X, et al. Long non-coding RNA XIST regulates gastric cancer progression by acting as a molecular sponge of miR-101 to modulate EZH2 expression[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35(1): 142[2020-05-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5020507/>. DOI:10.1186/s13046-016-0420-1.
- [10] 徐龙健, 高建超, 郑景珍, 等. lncRNA XIST/mi-337-3p/HOXC8轴促进胃癌的发展进程[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(10): 1134-1141. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2019.10.013.
- [11] ZHANG Q, CHEN B Y, LIU P, et al. XIST promotes gastric cancer (GC) progression through TGF- β 1 via targeting miR-185[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(3): 2787-2796. DOI:10.1002/jcb.26447.
- [12] MA L, ZHOU Y J, LUO X J, et al. Long non-coding RNA XIST promotes cell growth and invasion through regulating miR-497/MACC1 Axis in gastric cancer[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(3): 4125-4135 [2020-05-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5354817/>. DOI:10.18632/oncotarget.13670.
- [13] KONG Q L, ZHANG S Q, LIANG C Q, et al. LncRNA XIST functions as a molecular sponge of miR-194-5p to regulate MAPK1 expression in hepatocellular carcinoma cell[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(6): 4458-4468. DOI:10.1002/jcb.26540.
- [14] MO Y C, LU Y Y, WANG P, et al. Long non-coding RNA XIST promotes cell growth by regulating miR-139-5p/PDK1/AKT Axis in hepatocellular carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(2): 1010428317690999. DOI: 10.1177/1010428317690999.
- [15] ZHANG Y, ZHU Z, HUANG S, et al. LncRNA XIST regulates proliferation and migration of hepatocellular carcinoma cells by acting as miR-497-5p molecular sponge and targeting PDCD4[J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19:198. DOI: 10.1186/s12935-019-0909-8.
- [16] MA X, YUAN T D, YANG C, et al. X-inactive-specific transcript of peripheral blood cells is regulated by exosomal Jpx and Acts as a biomarker for female patients with hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Ther Adv Med Oncol*, 2017, 9(11): 665-677[2020-05-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5764152/>. DOI: 10.1177/1758834017731052.
- [17] BRIM H, LEE E, ABU-ASAB M S, et al. Genomic aberrations in an African American colorectal cancer cohort reveals a MSI-specific profile and chromosome X amplification in male patients[J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e40392[2020-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3412863/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0040392.
- [18] ZHANG X T, PAN S X, WANG A H, et al. Long non-coding RNA (lncRNA) X-inactive specific transcript (XIST) plays a critical role in predicting clinical prognosis and progression of colorectal cancer[J/OL]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 6429-6435[2020-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6724558/>. DOI:10.12659/MSM.915329.
- [19] LIU X X, CUI L, HUA D. Long noncoding RNA XIST regulates miR-137-EZH2 Axis to promote tumor metastasis in colorectal cancer[J]. *Oncol Res*, 2018, 27(1): 99-106. DOI: 10.3727/096504018X15195193936573.
- [20] LIU A H, LIU L H, LU H. LncRNA XIST facilitates proliferation and epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer cells through targeting miR-486-5p and promoting neuropilin-2[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8): 13747-13761. DOI:10.1002/jcp.28054.
- [21] SONG H, HE P, SHAO T S, et al. Long non-coding RNA XIST functions as an oncogene in human colorectal cancer by targeting miR-132-3p[J]. *J BUON*, 2017, 22(3): 696-703.
- [22] CHEN D L, CHEN L Z, LU Y X, et al. Long noncoding RNA XIST expedites metastasis and modulates epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(8): e3011[2020-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5596599/>. DOI: 10.1038/cddis.2017.421.
- [23] ZHU J, ZHANG R, YANG D X, et al. Knockdown of long non-coding RNA XIST inhibited doxorubicin resistance in colorectal cancer by upregulation of miR-124 and downregulation of SGK1[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(1): 113-128. DOI:10.1159/000495168.
- [24] WEI W, LIU Y, LU Y B, et al. LncRNA XIST promotes pancreatic cancer proliferation through miR-133a/EGFR[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(10): 3349-3358. DOI:10.1002/jcb.25988.
- [25] SUN J M, ZHANG Y B. LncRNA XIST enhanced TGF- β 2 expression by targeting miR-141-3p to promote pancreatic cancer cells invasion[J/OL]. *Biosci Rep*, 2019, 39(7): BSR20190332[2020-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6603275/>. DOI: 10.1042/BSR20190332.
- [26] SHEN J, HONG L, YU D, et al. LncRNA XIST promotes pancreatic cancer migration, invasion and EMT by sponging miR-429 to modulate ZEB1 expression[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2019, 113: 17-26. DOI:10.1016/j.biocel.2019.05.021.2019.05.021.
- [27] SUN Z X, ZHANG B G, CUI T T. Long non-coding RNA XIST exerts oncogenic functions in pancreatic cancer via miR-34a-5p[J/OL]. *Oncol Rep*, 2018, 39(4): 1591-1600[2020-05-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5868395/>. DOI: 10.3892/or.2018.6245.
- [28] ZOU L, CHEN F R, XIA R P, et al. Long noncoding RNA XIST regulates the EGF receptor to promote TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition in pancreatic cancer[J]. *Biochimie Et Biol Cell*, 2020, 98(2): 267-276. DOI:10.1139/bcb-2018-0274.
- [29] SU G M, HE Q L, WANG J N. Clinical values of long non-coding RNAs in bladder cancer: a systematic review[J/OL]. *Front Physiol*, 2018, 9: 652[2020-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5988895/>. DOI:10.3389/fphys.2018.00652.[PubMed]
- [30] HU Y Y, DENG C, ZHANG H, et al. Long non-coding RNA XIST promotes cell growth and metastasis through regulating miR-139-5p mediated Wnt/ β -catenin signaling pathway in bladder cancer[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(55): 94554-94568[2020-05-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5706895/>. DOI:10.18632/oncotarget.21791.
- [31] HU B, SHI G W, LI Q, et al. Long noncoding RNA XIST participates in bladder cancer by downregulating p53 via binding to TET1[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4): 6330-6338. DOI:10.1002/jcb.27920.
- [32] XU R, ZHU X, CHEN F Z, et al. LncRNA XIST/miR-200c regulates the stemness properties and tumorigenicity of human bladder cancer stem cell-like cells[J/OL]. *Cancer Cell Int*, 2018, 18: 41[2020-05-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC>

- 5859407/. DOI:10.1186/s12935-018-0540-0.
- [33] XIONG Y Y, WANG L, LI Y, et al. The long non-coding RNA XIST interacted with MiR-124 to modulate bladder cancer growth, invasion and migration by targeting androgen receptor (AR) [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(1): 405-418. DOI:10.1159/000480419.
- [34] DENG C K, HU X L, WU K, et al. Long non-coding RNA XIST predicting advanced clinical parameters in cancer: a Meta-Analysis and case series study in a single institution [J/OL]. *Oncol Lett*, 2019, 18(3): 2192-2202 [2020-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6676735/>. DOI: 10.3892/ol.2019.10592.
- [35] LI H, CUI J J, XU B, et al. Long non-coding RNA XIST serves an oncogenic role in osteosarcoma by sponging miR-137 [J/OL]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(1): 730-738 [2020-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6307405/>. DOI:10.3892/etm.2018.7032.
- [36] GAO W L, GAO J S, CHEN L Y, et al. Targeting XIST induced apoptosis of human osteosarcoma cells by activation of NF- κ B/Puma signal [J/OL]. *Bioengineered*, 2019, 10(1): 261-270 [2020-05-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6592364/>. DOI: 10.1080/21655979.2019.1631104.
- [37] YANG C, WU K, WANG S, et al. Long non-coding RNA XIST promotes osteosarcoma progression by targeting YAP via miR-195-5p [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(7): 5646-5656. DOI: 10.1002/jcb.26743.
- [38] ZHANG R, XIA T. Long non-coding RNA XIST regulates PDCD4 expression by interacting with miR-21-5p and inhibits osteosarcoma cell growth and metastasis [J/OL]. *Int J Oncol*, 2017, 51(5): 1460-1470 [2020-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5643066/>. DOI: 10.3892/ijo.2017.4127.
- [39] SONG P, YE L F, ZHANG C, et al. Long non-coding RNA XIST exerts oncogenic functions in human nasopharyngeal carcinoma by targeting miR-34a-5p [J]. *Gene*, 2016, 592(1): 8-14. DOI:10.1016/j.gene.2016.07.055.
- [40] CHENG Q, XU X Y, JIANG H, et al. Knockdown of long non-coding RNA XIST suppresses nasopharyngeal carcinoma progression by activating miR-491-5p [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(5): 3936-3944. DOI:10.1002/jcb.26535.
- [41] WANG H, LI W, TAN G L. Long non-coding RNA XIST modulates cisplatin resistance by altering PDCD4 and Fas-Expressions in human nasopharyngeal carcinoma HNE1 cells in vitro [J/OL]. *J South Med Univ*, 2019, 39(3): 357-363 [2020-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6765679/>. DOI:10.12122/j.issn.1673-4254.2019.03.15.
- [42] WU X L, DINGLIN X X, WANG X, et al. Long noncoding RNA XIST promotes malignancies of esophageal squamous cell carcinoma via regulation of miR-101/EZH2 [J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(44): 76015-76028 [2020-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5652682/>. DOI:10.18632/oncotarget.18638.
- [43] 陈曦, 徐文娣, 军艳, 等. lnc RNA XIST/miR-34a-5p/SIRT6 分子轴调控口腔鳞癌细胞的增殖及转移 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(8): 896-903. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2019.08.011.

[收稿日期] 2020-06-10

[修回日期] 2020-08-28

[本文编辑] 阮芳铭